

Bejelentés száma: -

P900

Bejelentés napja:

19900719

Közzétételi szám: Publikációs

54553

Adatközlés napja:

19901228

Lajstromszám: Patent No. 218274

Közzététel napja:

19910328

Megadás napja:

20000510

Megadás meghírdetése:

20000728

Elsőbbségi adatok:

DEP3924093.2 - 19890720

Módosítási elsőbbség:

19940701

NSZO:

C07D-213/81; A61K-031/44; A61P-037/06

Magyar cím:

N,N'-Bisz(hidroxi-alkil)-és-(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra

Angol cím:

N,N'-BIS HYDROXYALKYL AND ALKOXYALKYL-PYRIDINE-2,4-DICARBOXYLIC ACID DIAMIDE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SUCH COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCING THEM

Bejelentő:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main, DE

Feltaláló:

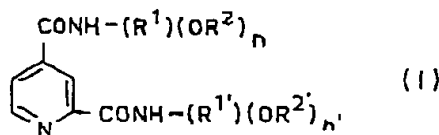
dr. Baader, Ekkehard, Königstein/Taunus, DE

dr. Bickel, Martin, Bad Homburg, DE

dr. Günzler-Pukall, Volkmar, Marburg-Cappel, DE

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest, HU



Kivonat:

A találmány (I) képletű N,N'-bisz(hidroxi- és alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok, gyógyászati lag elfogadható sóikra, ilyen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben - R<sup>1</sup> és R<sup>1'</sup> jelentése azonos vagy különböző, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkán-dílcsoport, R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> jelentése azonos vagy különböző, nem elágazó, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom, n és n' értéke 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy ha n és n' értéke 1 és R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R<sup>1</sup> és R<sup>1'</sup> jelentése egymástól eltérő, és ha R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> jelentése hidrogénatom, n és n' értéke 1, és kivéve az N,N'-bisz(2-hidroxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidot. Az (I) általános képletű vegyületeknek kollagén bioszintézisét befolyásoló hatásuk van.

Igénypont:

1. Eljárás (I) általános képletnek megfelelő N,N'-bisz(hidroxi- és alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására - a képletben R<sup>1</sup> és R<sup>1'</sup> jelentése azonos vagy különböző, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkán-dílcsoport, R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> jelentése azonos vagy különböző, nem elágazó, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom, n és n' értéke 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy ha n és n' értéke 1 és R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R<sup>1</sup> és R<sup>1'</sup> jelentése egymástól eltérő, és ha R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> jelentése hidrogénatom, n és n' értéke 1, és kivéve az N,N'-bisz(2-hidroxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamidot - azzal jellemezve, hogy a) egy piridin-2,4-dikarbonsav-dihalogenidet egy (II) és/vagy (II') általános képletű alkoxi-alkil-aminnal vagy hidroxil-alkil-aminnal reagáltatunk - a képletekben R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, n és n' jelentése a tárgyi kör szerinti -, vagy b) az R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű hidroxiszármazékok előállítására egy, a) eljárás szerint előállított alkoxiszármazékot - ahol R<sup>2</sup> és R<sup>2'</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - hidrolizálunk, vagy c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sup>1</sup> és R<sup>1'</sup> jelentése eltérő, egy védett piridin-2,4-dikarbonsavat a 2-helyzetben, majd a 4-helyzetben szelektíven savhalogeniddé alakítunk, majd először

② P.2

képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol a (II) és (II') általános képletű vegyületekben R1 és R1' egymástól eltérőek, és a fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás, azzal jellemezve, hogy a védett piridin-2,4-dikarbonsavat először a 4- helyzetben, majd a 2- helyzetben szelektíven blokkolt karbonsav-halogeniddé alakítunk, majd azt in situ először egy (I) általános képletű vegyülettel, majd egy (II') általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol a (II) és (II') általános képletű vegyületekben R1 és R1' egymástól eltérőek, és a fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben sóvá alakítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás, azzal jellemezve, hogy piridin-2,4-dikarbonsavat legalább 2 ekvivalens halogénezőszerezrel reagáltatjuk, a kapott piridin-2,4-dikarbonsav-halogenidet egy szubsztituált vagy szubsztituátlan benzil-alkohollal reagáltatjuk, a kapott piridin-2,4-dikarbonsav-benzil-észtert szelektív módon a piridin 2- helyzetében elszappanosítjuk, a szabad karbonsavat a 2- helyzetben ismét savhalogeniddé alakítjuk, és a kapott vegyületet egy (II') általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a kapott piridin-4- karbonsav-benzil-észter-2- karbonsavamid-vegyületről a 4- helyzetű benzil védőcsoportot hidrogenolízissel lehasítjuk, a szabad karbonsavat ismételtén savhalogeniddé alakítjuk, az így kapott vegyületet ezután egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amikor is egy aszimmetriásan szubsztituált (I) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyet kívánt esetben sóvá alakítunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében  $-(R1)(OR2)_n$  és  $(R1')(OR2)_n$  jelentése különböző, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-3 szénatomos alkán-diil-csoport és R2 jelentése nem elágazó, 1-2 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom, az 1. igénypont szerinti megkötésekkel, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I/3) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I/6) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I/7) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I/8) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1-7. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját - a képletben R1, R2, n, valamint R1', R2' és n' jelentése az 1. igénypont szerinti - gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverjük, és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

11. (I) általános képletnek megfelelő N,N'-bisz(hidroxi- vagy alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-~~diamidok~~, valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik - a képletben R1 és R1' jelentése azonos vagy különböző, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkán-diil-csoport, R2 és R2' jelentése azonos vagy különböző, nem elágazó, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom, n és n' értéke 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy ha n és n' értéke 1 és R2 és R2' jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R1 és R1' jelentése egymástól eltérő, és ha R2 és R2' jelentése hidrogénatom, n és n' értéke 1, és kivéve az N,N'-bisz(2-hidroxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-~~diamidok~~.

12. A 11. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében  $-(R1)(OR2)_n$  és  $(R1')(OR2)_n$  jelentése különböző.

13. A 11-12. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-3. szénatomos alkán-diil-csoport és R2 jelentése nem

igénypont szerinti megkötések

14. A 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (I/3) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói.

15. A 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (I/6) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói.

16. A 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (I/7) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói.

17. A 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (I/8) képletű vegyület, valamint fiziológiailag elfogadható sói.

18. Gyógyszerkészítmények, amelyek valamely, a 11. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag elfogadható sóját - a képletben R1, R2, n, valamint R1', R2' és n' jelentése a 11. igénypont szerinti - tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal együtt.

② P. 3